



TITLE:

抗酸化剤を目的としたフェノール  
誘導体の合成研究( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

武仲, 宏

---

CITATION:

武仲, 宏. 抗酸化剤を目的としたフェノール誘導体の合成研究. 京都大学  
, 1966, 薬学博士

ISSUE DATE:

1966-09-27

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/212004>

RIGHT:

氏 名	武 仲 宏 たけ なか ひろし
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	薬 博 第 49 号
学位授与の日付	昭 和 41 年 9 月 27 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	薬 学 研 究 科 薬 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	抗酸化剤を目的としたフェノール誘導体の合成研究
論文調査委員	(主 査) 教 授 掛見喜一郎 教 授 宇野豊三 教 授 岡田寿太郎

### 論 文 内 容 の 要 旨

医薬品および油脂類の分解現象は種々の化学反応に起因するが、その中で酸化分解はかなりの部分を占めている。酸化反応による分解は薬効の本質的な低下を来すのみならず、基剤の変質に伴なって製剤の価値を著しく減退させるため、これらの防止策は薬剤学的にも極めて重要な問題とされている。

しかるに酸化反応に関与する因子は熱、過酸化物、金属、光など数多く、その様式も極めて複雑であるため多くの物理的、化学的な分解防止策が試みられてはいるがいずれもなお完全とはいえない。

著者は自然界に存在する秀れた抗酸化物質であるトコフェロール、グアヤク脂、NDGA (Nordihydroguaiaretic acid)、および合成抗酸化剤として広く用いられている BHT (Butylhydroxytoluene) などが何れもフェノール性水酸基を有することに着目し、フェノール性抗酸化剤の系統的合成を行ない、化学構造と抗酸化効果との関係を明らかにし、優秀な抗酸化剤を得ることを目的として本研究を行なった。

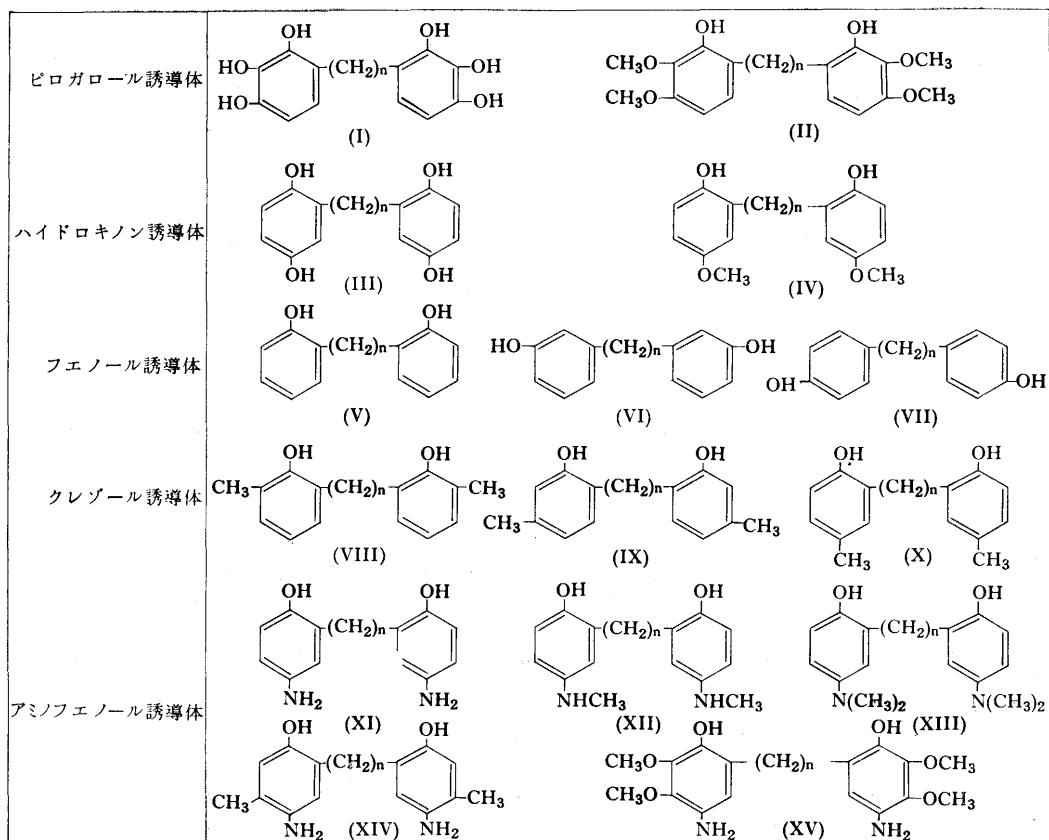
#### I. $\omega, \omega'$ -Alkylen-bis-Phenol 誘導体の合成

著者は NDGA の母格である Alkylen-bis-Phenol 誘導体の系統的合成を行なうと共に、炭素鎖の長さ、置換基の種類、位置および数等の化学構造と抗酸化効果との関係についても検討を加え、次に示す如き15系列、120余种（新規化合物100種を含む）の目的物を得ることができた。

##### (1) ピロガロール誘導体およびヒドロキノン誘導体の合成

(I), (III)類は対応するフェノール類のメチルエーテルとジカルボン酸クロリドを Friedel-Crafts 反応によって縮合し、得られたケトン類を還元し、脱メチル化を行なって目的物を得た。ただし(I)類において  $n$  が 2, 3, 4. (III)類において  $n$  が 2, 3 の場合は縮合反応によってケトン類の合成を行なった。

ケトン類の還元については Clemmensen-Martin 法、Huang-Minlon の改良法等は一般に収率悪く満足すべき結果が得られなかった。そこで種々検討を加えた結果、Pd-C を触媒として酢酸溶媒中、常圧、加温の条件下に接触還元を行なうことにより、ケトン類をはじめベンズイン類も殆んど定量的に還元することができた。ただし  $\alpha$  位に水酸基が存在する場合は反応が全く進行しないので予め水酸基をメチル化又



- $\omega, \omega'$ -bis (2, 3, 4-trihydroxyphenyl) alkanes. (I)  
 $\omega, \omega'$ -bis (2-hydroxy-3, 4-dimethoxyphenyl) alkanes. (II)  
 $\omega, \omega'$ -bis (2, 5-dihydroxyphenyl) alkanes. (III)  
 $\omega, \omega'$ -bis (2-hydroxy-5-methoxyphenyl) alkanes. (IV)  
 $\omega, \omega'$ -bis (2 (3 or 4)-hydroxyphenyl) alkanes. (V), (VI), (VII)  
 $\omega, \omega'$ -bis (2-hydroxy-3 (4 or 5)-methylphenyl) alkanes. (VIII), (IX), (X)  
 $\omega, \omega'$ -bis (2-hydroxy-5-aminophenyl) alkanes. (XI)  
 $\omega, \omega'$ -bis (2-hydroxy-5-methylaminophenyl) alkanes. (XII)  
 $\omega, \omega'$ -bis (2-hydroxy-5-dimethylaminophenyl) alkanes. (XIII)  
 $\omega, \omega'$ -bis (2-hydroxy-4-methyl-5-aminophenyl) alkanes. (XIV)  
 $\omega, \omega'$ -bis (2-hydroxy-3, 4-dimethoxy-5-aminophenyl) alkanes. (XV)

はアセチル化した後還元を行なった。

(II), (IV) 類の合成は Friedel-Crafts 反応によって得られたオキシケトン類をアセチル化したのち接触還元を行ない、加水分解して目的物を得た。なお (IV) 類においては還元と同時に脱アセチル化が起こり一挙に目的物を得ることができた。

## (2) フェノール誘導体およびクレゾール誘導体の合成

(V), (VIII), (IX) 類は対応するフェノール類とジカルボン酸クロリドからそれぞれエステルを合成し、Fries 転位によりケトン類とし、これを Clemmensen-Martin 法により還元して目的物を得た。なお Fries 転位の際 (V), (VIII) においては多量の異性体が生成し、目的物である *o, o'* 転位生成物の収率が悪

い。そこで種々検討の結果 *p*-クロルアニソールを Friedel-Crafts 反応によって縮合し、得られたクロルケトン類を酢酸—酢酸ナトリウム緩衝液中で接触還元を行なうと、ケトンの還元と同時に脱クロル化が起こり好収率で目的物を得ることができた。

(VI)類の場合はケトンをまずニトロ化し、これを  $\text{SnCl}_2$  で還元し、ジアゾ化、加水分解したのち Clemmensen-Martin 法により還元して目的物を得た。

(VII)および(X)類は(1)の(I)類に準じて合成し目的物を得た。

### (3) アミノフェノール誘導体の合成

(XI), (XIV), (XV), 類はそれぞれ対応するフェノール誘導体をスルファニル酸とカップリングしてアゾ化合物となし、これをハイドロサルファイトによって還元し、それぞれ目的物を得た。なお(XII)類は(XI)類をギ酸によってホルミル化し、これを  $\text{LiAlH}_4$  で還元することにより、又(XIII)類は(XI)類を  $\text{MeOH}$  溶媒中ホルマリンと接触還元することによって得ることができた。

## II. $\omega, \omega'$ -Alkylene-bis-Phenol 誘導体の抗酸化効果

有機化合物は空気中の酸素により酸化を受け種々の好ましくない現象をもたらすが、その酸化速度と化合物の化学構造との間には密接な関係があり、分子中に不飽和結合、アルデヒド基等を有する場合特に著しいといわれている。これらの酸化反応は抗酸化剤を加えることにより著しい影響を受けるが、その度合は、加えた抗酸化剤の量、抗酸化剤の化学構造、抗酸化剤以外の添加物の量および性質等により異なる。一般に化学構造上近縁の抗酸化剤についてその化学構造と抗酸化能との関係を論ずる際には、被酸化物すなわち酸化されやすい対象化合物として比較的単純な化学構造をもち、その酸化反応の様式が明らかにされている化合物について厳密な検討を行なうことが望ましいとされている。

そこで著者はオレイン酸メチルエステルを被酸化物質として、従来抗酸化効果の指標として広く認められている酸化の誘導期ならびに誘導期後の酸化速度(K)について前項で合成した各種誘導体の化学構造と抗酸化効果を中心に比較検討を行なった。

すなわちアルキル鎖の位置についてはフェノール誘導体の場合、水酸基に対して  $m < p < o$  の順に誘導期が増大し、(K)は  $m > p > o$  の順に減少する。従って *o* 置換体が最も優れていることが明らかとなった。

ついでこれにメチル基を *a*, *m*, *p* の位置に導入したものはいずれも著しい誘導期の延長が認められた。また同系列の誘導体においては同じ(K)の値を示すことが明らかとなった。

重金属類は一般に酸化反応を促進し誘導期を短かくする。著者は銅の影響について前項で合成した誘導体を用いて比較検討したところ(II)類が金属の酸化促進作用を強力に抑制することを認めた。

ついで油脂性医薬品中もっとも酸化分解を受けやすいものの一つであり抗酸化剤の効力判定に際し、しばしば用いられているビタミンAについてもさらに検討を加えた。すなわち前述の効力試験の結果すぐれた抗酸化効力を示した物質について検討を行なったところ、著者の合成したヒドロキノン誘導体、ピロガロール誘導体、アミノフェノール誘導体等には、従来もっとも強力な抗酸化剤といわれている NDGA, BHT に比べ優れた抗酸化効力を示すもののあることを認めた。

以上、著者は抗酸化剤の開発を目的として種々の Alkylene-bis-Phenol 誘導体を系統的に合成し、それ

らの化学構造と抗酸化効果との関係について新知見を得、これを基としてさらに合成を試み、優れた効力を示す抗酸化剤20余種を得ることができた。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は医薬品の効力の低下、油脂類の変質の主要な原因の一つである酸化反応に対し、強力な抗酸化剤を得る目的で行なったものである。

武仲は従来知られている各種の抗酸化剤には何れもフェノール性水酸基を有することに着目し、アルキレンビスフェノール誘導体を系統的に合成し、化学構造と抗酸化効力の関係を理論的に考察するため、被酸化物としてオレイン酸メチルエステルを用い、酸化の誘導期と誘導期後の酸化速度について検討を加え、効力の適正な評価法を確立し、これに基づいて多数の化合物の合成を行った。その結果従来最も強力な抗酸化剤として知られている NDGA, BHT に比し著るしく抗酸化効果を示す化合物20数種を見出した。

これ等について重金属添加の影響、ビタミンAの酸化防止、油脂類の酸化防止について検討を加え、何れも満足すべき結果を得た。

本論文は抗酸化剤に関して新知見を加えたもので、薬学博士の学位論文として価値あるものと認定する。